

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología III



TESIS DOCTORAL

Eficacia clínica de los antimicrobianos de uso local en el tratamiento de la periodontitis.

Análisis de la evidencia científica

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Paula Matesanz Pérez

Directores

Antonio Bascones Martínez
Mariano Sanz Alonso
David Herrera González

Madrid, 2013

Departamento de Estomatología III
Facultad de Odontología
Universidad Complutense de Madrid, España

**EFICACIA CLÍNICA DE LOS ANTIMICROBIANOS DE USO LOCAL EN EL TRATAMIENTO DE
LA PERIODONTITIS.
ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA**

Paula Matesanz Pérez

Tesis Doctoral

Dirigida por: Prof. Dr. D. Antonio Bascones Martínez
Prof. Dr. D. Mariano Sanz Alonso
Prof. Dr. D. David Herrera González

A Marta, María y Jose

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. Agradecimientos	4
II. Resumen	6
III. Introducción	8
1. Periodontitis: concepto y etiología	
2. Importancia de la periodontitis: epidemiología y morbilidad	
3. Tratamiento de la periodontitis	
4. Tratamientos antimicrobianos coadyuvantes en periodontitis	
IV. Justificación	14
V. Hipótesis	15
VI. Objetivos	16
VII. Material y métodos. Resultados	17
Estudio 1: <i>Herrera D., Matesanz P., Bascones A., Sanz M. (2012) Local and systemic antimicrobial therapy in periodontics. Journal of Evidence Based Dental Practice 12 (S3): 50-60</i>	
Estudio 2: <i>Matesanz-Pérez P., García-Gargallo M., Figuero E., Bascones-Martínez A, Sanz M., Herrera D. (2012) A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. Journal of Clinical Periodontology 40 (3): 227-41</i>	
Estudio 3: <i>Matesanz P., Herrera D., Echeverría A., O'Connor A., Gonzalez I., Sanz M. (2013) A randomized clinical trial on the clinical and microbiological efficacy of a xanthan gel with chlorhexidine for gingival use. Clinical Oral Investigations 17(1): 55-66</i>	
VIII. Discusión	20
IX. Conclusiones	33
X. Referencias	34
XI. Anexo: resumen en inglés	55

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer su apoyo y ayuda a todas las personas que han participado directa e indirectamente en este trabajo.

En primer lugar, me gustaría reconocer mi gratitud especialmente a mis maestros y mentores profesionales:

Prof. David Herrera,

Como co-director de esta tesis, y como mucho más. Agradezco que me haya tendido la mano en los momentos más difíciles, y que me haya guiado como profesor y como amigo. Porque entre todas sus responsabilidades y obligaciones, siempre haya encontrado el tiempo para dirigirme como un maestro, pero también para apoyarme y darme su cariño, estando siempre cerca cuando más lo he necesitado. Agradezco su enorme generosidad y las innumerables oportunidades ofrecidas.

Prof. Mariano Sanz,

Como co-director de este trabajo, por ser un modelo para todos sus alumnos, que perseguimos alcanzar la capacidad de estar en todas partes y desempeñar nuestras tareas de un modo tan brillante como él. Por motivarme y dejarme formar parte de un círculo al que siempre quise pertenecer, y especialmente por haberme inculcado su amor por la profesión y por el trabajo bien hecho.

Prof. Antonio Bascones,

Como co-director de la tesis. Agradezco los años que me dirigió durante el máster y que me guiara cuando acababa de terminar la carrera y se abría ante mí la duda de qué camino profesional seguir.

Quiero también agradecer a todos los profesores que han contribuido a mi formación durante estos años:

Dr. Ion Zabalegui, por su generosidad y atención inagotables en la enseñanza. Por estar siempre pendiente de todos y cada uno de sus alumnos, y por dejarnos aprender de él cómo llegar a ser el gran profesional que él es.

Prof. Juan Blanco, Prof. Lorenzo Arriba, Dr. Gustavo Cabello, Dra. Eva Rosa y Dr. Daniel Rodrigo, por el aprendizaje de la profesión y el enorme cariño recibido de todos ellos a lo largo de los años.

Hay además una serie de personas sin cuya ayuda y su apoyo, nunca habría podido terminar este trabajo:

Querría agradecer a Itziar González y a Ana O'Connor el haberme introducido en las técnicas del laboratorio, pero más allá de eso, por haber hecho de confidentes y de paño de lágrimas cuando aún daba los primeros pasos por el mundo de la Periodoncia.

Germán, Lucas, Nicola y Silvia, por su amistad y su complicidad antes, durante y después del máster.

Mis padres, por haberme inculcado la importancia de terminar todo lo que se empieza y perseverar, aunque a veces parezca que el final nunca llega. Pero llega.

Mi hermana, por acompañarme siempre, en todas las andaduras en las que me embarco.

No puedo olvidar las ayudas económicas. Este trabajo no vería ahora su fin si no fuera por la beca pre-doctoral del Ministerio de Educación Cultura y Deporte.

Quiero dedicar mis últimas palabras de agradecimiento a:

Marta y Mry, por ser muchísimo más que unas compañeras de viaje. Por haber vivido a mi lado y haberme ayudado a superar todas y cada una de las dificultades que me han ido surgiendo en el camino a lo largo de estos años. Por tener siempre las palabras de ánimo y transmitirme la energía necesaria para hacer de los años del máster, unos de los más bonitos de mi vida.

Jose, por su apoyo incondicional, su paciencia, sus ánimos y su capacidad para soportar mis malos humores y aceptar pacientemente el poco tiempo dedicado a él en muchos momentos. Por ser el motor de todos y cada uno de los pasos que doy.

RESUMEN

El uso de los antimicrobianos locales como coadyuvantes al tratamiento periodontal no quirúrgico surge en un intento de minimizar las limitaciones y efectos adversos del tratamiento mecánico convencional. Esta opción de tratamiento aparece como alternativa al tratamiento periodontal quirúrgico en aquellos casos con un número limitado de bolsas residuales profundas, o incluso para controlar recidivas localizadas, sin los problemas asociados al uso sistémico.

Los objetivos de esta serie de trabajos eran analizar y actualizar los conocimientos actuales acerca del uso de antimicrobianos locales o sistémicos en el tratamiento de la periodontitis (estudio 1), y más específicamente, detallar y actualizar la información existente relativa a la eficacia clínica de los antimicrobianos locales como coadyuvantes al raspado y alisado radicular (estudio 2). Asimismo, se quería evaluar la eficacia clínica y microbiológica de un gel de xantano y clorhexidina al 1.5% aplicado junto al raspado en pacientes con periodontitis crónica.

Para el primer objetivo se revisaron los ensayos clínicos controlados aleatorizados publicados hasta 2012 y se concluyó que mientras el uso de los antimicrobianos de acción sistémica tienen un beneficio reconocido y se conocen los protocolos según los cuales deben ser administrados como coadyuvantes al raspado y alisado radicular, los criterios para seleccionar los casos en los que deben administrarse antimicrobianos de acción local, así como las condiciones en las que estos deben administrarse, no está todavía lo suficientemente claro.

Por este motivo, y a fin de precisar la eficacia clínica real de esta opción de tratamiento, se llevó a cabo una revisión sistemática con metaanálisis, extrayendo la información de todos los artículos publicados a partir de los años 90 hasta la actualidad, de los cuales al final se seleccionaron 56 publicaciones, con datos correspondientes a 52 investigaciones. A partir del análisis de esta información, se constató que el beneficio medio ponderado del uso de los antimicrobianos como coadyuvantes al raspado, frente al raspado solo es de 0.407 mm en reducción de la

profundidad de sondaje, y de 0.310 mm en ganancia de nivel de inserción. Ambos resultados fueron estadísticamente significativos, sin embargo la gran heterogeneidad de los estudios incluidos en el metaanálisis hizo necesario un análisis posterior por subgrupos. Los resultados de estos subanálisis aparecen recogidos en el segundo estudio de esta tesis.

En último lugar, este trabajo perseguía evaluar los efectos clínicos y microbiológicos de un agente antimicrobiano de liberación local, como es el gel de xantano y clorhexidina al 1.5%. Este producto es uno de los últimos en haber salido al mercado, y la literatura recoge información muy discrepante referente a él. En nuestro caso, para su evaluación, se tomó una muestra de sujetos con periodontitis refractaria o recidivante y se aplicó el producto tras el raspado y alisado radicular de las localizaciones test. La diferencia observada entre el grupo test y el control en el caso de la reducción de la profundidad de sondaje fue de 0.14 mm a favor del test, y de 0.19 mm a favor del test también en el caso del aumento en el nivel de inserción clínico. Estos datos, están por debajo de los descritos en otros estudios publicados. En el caso del análisis microbiológico, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre test y control.

Tras la análisis de los tres estudios, puede decirse que los antimicrobianos locales como coadyuvantes al raspado mejoran de forma estadísticamente significativa los resultados obtenidos con el raspado solo, sin embargo, de forma específica, no puede recomendarse ningún producto en concreto ni ningún protocolo definido de actuación relativo a este tipo de productos.

PALABRAS CLAVE: periodontitis, antimicrobianos locales, revisión sistemática, ensayo clínico aleatorizado, clorhexidina.

INTRODUCCIÓN

Periodontitis: concepto y etiología

Las enfermedades periodontales son patologías inflamatorias crónicas inducidas por las bacterias del biofilm dental (placa bacteriana) y que afectan al periodonto. En la periodontitis, el proceso infeccioso induce la destrucción de los tejidos de soporte del diente y, en última instancia, puede acarrear la movilidad y pérdida dentaria (Socransky y Haffajee, 1992).

En la mayor parte de los casos, la periodontitis viene precedida de la gingivitis, y su progresión hacia la pérdida ósea y la pérdida de inserción está modulada por factores microbiológicos e inmunológicos (Socransky et al., 1984). De hecho, se habla de la periodontitis como una enfermedad (inflamatoria crónica) causada por microorganismos que habitan en el biofilm subgingival, y que requieren un huésped susceptible para poner en marcha la reacción inflamatoria crónica que origina la destrucción periodontal (Kornman et al., 1997). Tras la realización de multitud de estudios epidemiológicos se ha sugerido que la destrucción periodontal no es la consecuencia inevitable de la gingivitis, y que es necesario profundizar más en el estudio de las características que hacen que algunos individuos sean más susceptibles a la periodontitis (Baelum et al., 1988).

A pesar de que el conocimiento actual de la microbiología oral está limitado por la imposibilidad de cultivar gran cantidad de especies bacterianas, se sabe que de las más de 500 especies diferentes de microorganismos que pueden encontrarse en el biofilm subgingival, solo un número limitado de ellas parecen estar asociadas fuertemente con la periodontitis (AAP, 1996). Son las llamadas especies periodontopatógenas, aquellas que poseen un patrón concreto de asociación con la enfermedad, entre las que deben destacarse, por su asociación más fuerte con la enfermedad, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Tannerella forsythia*.

Importancia de la periodontitis: epidemiología y morbilidad

Los últimos estudios epidemiológicos ponen de manifiesto una tendencia a la alza de las tasas de periodontitis en la población adulta en poblaciones con acceso a cuidados bucodentales (Konig et al., 2010; Eke et al., 2012). Las últimas cifras citan una prevalencia de periodontitis del 47% en una muestra de 3742 adultos en Estados Unidos, con más de un 80% de los casos con periodontitis moderada o avanzada (Eke et al., 2012). Por otra parte, de los estudios epidemiológicos llevados a cabo en Europa se extrae la conclusión de que España está entre los países europeos con mayor salud periodontal del continente, junto con Suiza y Suecia (Konig et al., 2010). Aun así, alrededor del 30.5% de la población adulta presenta sondajes superiores a 4-5 mm, y hasta un 71.4% de la población de entre 65 y 74 años presenta pérdidas de inserción mayores o iguales de 6 mm (Konig et al., 2010). Respecto a los datos relativos a la población española, las últimas encuestas revelan que más del 25% de los adultos jóvenes (35-44) presentan pérdida de inserción de 4-5 mm, y más del 5% mayores o iguales a 6 mm (Baca Garcia et al., 1989; Bravo Perez et al., 2006; Llodra Calvo et al., 2012).

En general, las cifras publicadas en las encuestas llevadas a cabo en España en los últimos años ponen de manifiesto una reducción en el índice periodontal comunitario de los adultos jóvenes del país con el paso de los años (Llodra Calvo et al., 2012). De hecho, las cifras de hace 30 años mostraban una prevalencia de bolsas periodontales alrededor del 49%, pero este valor bajó hasta un 26% en el año 2000, y hasta un 25.4% en el año 2005 (Llodra Calvo et al., 2012). Sin embargo, más de la mitad de la población española posee cálculo subgingival, y si sumamos los pacientes con bolsas, de mayor o menor profundidad, así como los pacientes con pseudobolsa por inflamación, nos da el dato de que más del 30% de los sujetos españoles tiene algún grado de patología periodontal y hasta un 7% de los casos presentan movilidad (Llodra Calvo et al., 2012).

Se han publicado cifras de edentulismo en la población española de hasta un 16.9% de casos, con un número medio de tres dientes ausentes en pacientes menores de 44 años, y de hasta 14 en pacientes de 65 a 74 años (Konig et al., 2010).

A pesar de lo elevado de las cifras publicadas, la importancia de la periodontitis no deriva exclusivamente de su marcada prevalencia, sino de la morbilidad que lleva asociada esta enfermedad. Como se ha dicho anteriormente, las periodontitis se asocian a la pérdida de dientes, y aunque el dato de España se encuentre entre los mejores datos de los países europeos, no deja de estar asociado a un deterioro estético y funcional significativo (Konig et al., 2010).

Por otro lado, cada vez cobra mayor importancia la repercusión de las enfermedades periodontales sobre ciertas enfermedades sistémicas (Page, 1998). Numerosas investigaciones implican a la infección periodontal como factor de riesgo para algunas condiciones sistémicas, como las enfermedades cardiovasculares, el parto prematuro, la descompensación de la diabetes, o las enfermedades pulmonares (Joshi et al., 1996; Grossi et al., 1997; Hill, 1998; Offenbacher et al., 1999; Beck et al., 2005; Hickman et al., 2011; Kodovazenis et al., 2011; Southerland et al., 2012). El establecimiento de una relación bidireccional entre la periodontitis y algunas de estas patologías (por ejemplo, la diabetes) aumenta la necesidad de conseguir un tratamiento eficaz para esta enfermedad, dado que el control final de la situación general de estos pacientes no se consigue sin el control de la afección local.

Tratamiento de la periodontitis

Aunque se habla de la periodontitis como una enfermedad multifactorial, está claro el papel específico de las bacterias en la patogénesis de la periodontitis, y por ello, el objetivo de la mayor parte de las estrategias terapéuticas frente a esta enfermedad se basan en el control de las bacterias (Cosyn y Wyn, 2006). Se sabe que las bacterias periodontopatógenas son capaces de originar por sí solas, y gracias a sus factores de virulencia, alteraciones en los mecanismos de defensa del huésped que permiten al patógeno seguir creciendo y lesionando los tejidos (Loesche et al., 1992; Deshpande y Khan, 1999). Sin embargo, los intentos del huésped por defenderse frente a las

bacterias periodontopatógenas pueden llegar a ser más deletéreos para los tejidos que las propias bacterias. Paradójicamente, los procesos defensivos son responsables en gran medida de la destrucción tisular que acontece en la gingivitis y la periodontitis (Socransky et al., 1984; Yamamoto et al., 1997).

Aun así, en la actualidad, la mayor parte de los tratamientos frente a la periodontitis persigue alcanzar una superficie radicular lisa y libre de biofilm subgingival, lo cual, en combinación con un adecuado control de placa supragingival, se sabe que constituye la base para la prevención y el control de la mayor parte de las enfermedades periodontales (Badersten et al., 1984a; Drisko, 2001). El raspado y alisado radicular constituye el tratamiento de referencia en la periodontitis, y se basa en el desbridamiento mecánico de las superficies radiculares hasta lograr un área libre de bacterias y de factores retentivos (Hung y Douglass, 2002). Multitud de estudios longitudinales han demostrado su eficacia a la hora de eliminar los depósitos de bacterias y cálculo de las superficies dentarias (Badersten et al., 1981, 1984b, 1984a), y se sabe que en la mayoría de los casos, la periodontitis puede ser tratada y mantenida gracias a esta forma de tratamiento.

Sin embargo, el tratamiento mecánico cuenta con algunos inconvenientes y ciertas limitaciones, relacionadas en gran medida con la dificultad para acceder a las bolsas estrechas, profundas y anfractuosas, las furcaciones y los defectos intraóseos, así como la dificultad para controlar determinadas especies periodontopatógenas (Badersten et al., 1981, 1984b, 1984a; Greenstein, 2000; Oteo et al., 2010). Tal es el caso de *A. actinomycetemcomitans*, capaz de colonizar los tejidos periodontales y los túbulos dentinarios, y capaz por consiguiente, de sobrevivir al tratamiento mecánico (Adriaens et al., 1988; Adriaens, 1989). Además, son ampliamente conocidos sus efectos secundarios, tales como las recesiones gingivales, la pérdida de sustancia dentaria o la hipersensibilidad dentinaria (Badersten et al., 1984b; Haffajee et al., 1997).

Tratamientos antimicrobianos coadyuvantes en periodontitis

Para subsanar estas limitaciones se han propuesto diferentes terapias coadyuvantes, fundamentalmente relacionadas con el uso de agentes antimicrobianos locales o sistémicos (Quirynen et al., 2002; Hanes y Purvis, 2003; Bonito et al., 2005), así como nuevos enfoques para el tratamiento mecánico llevado a cabo hasta la fecha (Sanz et al., 2012), y nuevos protocolos en la forma y el tiempo de llevar a cabo el tratamiento estándar desarrollado en los últimos años (Quirynen et al., 1999). En lo relativo a los tratamientos mecánicos, cabe decir que a pesar de las nuevas tecnologías disponibles en el mercado, muchas de ellas no han sido evaluadas apropiadamente, y en general no han demostrado resultados muy diferentes a los del tratamiento convencional (Sanz et al., 2012).

Por otra parte, a partir de la información proporcionada por las últimas revisiones sistemáticas, se sabe que los antibióticos sistémicos, como coadyuvantes al raspado y alisado radicular, proporcionan beneficios clínicos adicionales en cuanto a profundidad de sondaje y nivel clínico de inserción se refiere (Herrera et al., 2002; Herrera et al., 2008). Asimismo, ante determinados perfiles microbiológicos, o en situaciones clínicas particulares (bolsas profundas o pacientes con enfermedad progresiva o “activa”), el empleo de terapia adyuvante con antibióticos sistémicos puede resultar clínicamente relevante (Herrera et al., 2002; Herrera et al., 2008). Sin embargo, los problemas relacionados con el uso sistémico de los antimicrobianos (especialmente los efectos adversos y la posible aparición de resistencias bacterianas), hacen aconsejable no emplear esta forma de terapia coadyuvante de forma indiscriminada, y reservarla para pacientes y condiciones concretas (Sanz y Teughels, 2008).

Como alternativa al tratamiento periodontal quirúrgico en aquellos casos con un número limitado de bolsas residuales profundas, o incluso para controlar recidivas localizadas, y sin los problemas asociados al uso sistémico de los antimicrobianos, se han evaluado también los agentes de uso tópico (Hanes y Purvis, 2003; Bonito et al., 2005). Aplicados como coadyuvante al raspado, los antimicrobianos locales también proporcionan beneficios clínicos adicionales y no se asocian a los mismos efectos secundarios que los antibióticos sistémicos (Hanes y Purvis, 2003; Bonito et al., 2005).

Sin embargo, el desarrollo de estas formas de tratamiento se ha visto limitado por las dificultades técnicas que se asocian a su colocación en la bolsa periodontal y los escasos beneficios clínicos que se han descrito en la literatura científica.

JUSTIFICACIÓN

Las periodontitis son patologías altamente prevalentes, que causan una importante morbilidad a los pacientes que las sufren (por ejemplo, la pérdida de dientes) y que se asocian a un riesgo aumentado de diferentes patologías sistémicas.

El tratamiento de referencia consiste en la eliminación mecánica (raspado y alisado radicular) de los depósitos bacterianos subgingivales, pero este tratamiento presenta diferentes limitaciones. A pesar de la gran cantidad de investigaciones llevadas a cabo para intentar determinar tratamientos coadyuvantes al raspado y alisado radicular que compensen o atenúen esas limitaciones, no existe todavía información concluyente que ayude a seleccionar la opción terapéutica ideal, como consecuencia de la escasa literatura científica de calidad que existe en relación a esta materia.

Los antimicrobianos, en general, y los antimicrobianos de liberación subgingival, en particular, constituyen una de las opciones evaluadas, pudiendo aportar efectos adicionales positivos y significativos, sin efectos adversos relevantes; sin embargo, la falta de homogeneidad y de calidad en algunos de los estudios llevados a cabo para evaluar esta opción terapéutica, resta confianza a la hora de tomar conclusiones sólidas.

Las limitaciones de la información disponible, en relación a los antimicrobianos de acción local, justifican el interés de este trabajo que, por un lado, puede actualizar la información existente en la literatura científica, tratar de sistematizarla para poder conocer cuál es el impacto real del uso de los antimicrobianos locales como coadyuvantes al raspado y alisado radicular, e intentar añadir información específica mediante un ensayo clínico aleatorizado sobre uno de los productos disponibles en el mercado español, en situaciones clínicas bien definidas.

HIPÓTESIS

La hipótesis general de este trabajo es que el empleo de agentes antimicrobianos locales, como coadyuvantes al raspado y alisado radicular, en el tratamiento de las periodontitis, puede proporcionar beneficios clínicos y microbiológicos respecto al tratamiento con raspado solo.

De manera concreta, se plantean las siguientes hipótesis específicas:

1. Los antibióticos, tanto locales como sistémicos, pueden aportar un beneficio adicional cuando se emplean de manera coadyuvante al tratamiento mediante raspado y alisado radicular.
2. La adición de un antimicrobiano de liberación lenta subgingival, al tratamiento con raspado y alisado radicular, puede mejorar los resultados clínicos y microbiológicos del tratamiento periodontal no quirúrgico y, además, pueden evitar la aparición de complicaciones y efectos secundarios asociados a los antibióticos sistémicos.
3. Un gel de clorhexidina y xantano, combinado con el tratamiento periodontal mecánico no quirúrgico, puede mejorar los resultados clínicos y microbiológicos del tratamiento mecánico solo, sin causar complicaciones ni aumentar el riesgo de aparición de resistencias bacterianas.

OBJETIVOS

Objetivo general

Estudiar el efecto clínico y microbiológico de los antimicrobianos locales como coadyuvantes al raspado y alisado radicular en el tratamiento de la periodontitis.

Objetivos secundarios

Analizar los conocimientos actuales acerca del uso de antimicrobianos locales o sistémicos en el tratamiento de la periodontitis, así como actualizar el conocimiento que en el actualidad se tiene de ellos gracias a la evidencia científica (*Herrera D., Matesanz P., Bascones A., Sanz M. (2012) Local and systemic antimicrobial therapy in periodontics. Journal of Evidence Based Dental Practice 12 (S3): 50-60.*

Actualizar la información existente acerca de la eficacia de los antimicrobianos como coadyuvantes al tratamiento periodontal no quirúrgico, definiendo cuáles son los principales efectos clínicos y microbiológicos, cuando el producto se usa de manera adicional al raspado y alisado radicular, comparado con el desbridamiento supragingival solo o con placebo. (*Matesanz-Pérez P., García-Gargallo M., Figuero E., Bascones-Martínez A, Sanz M., Herrera D. (2012) A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. Journal of Clinical Periodontology 40(3): 227-241.*

Evaluar los efectos clínicos y microbiológicos de un tratamiento combinando raspado y alisado radicular con un gel de clorhexidina y xantano al 1.5% en pacientes con periodontitis respecto al raspado y alisado radicular como tratamiento único de la periodontitis crónica. (*Matesanz P., Herrera D., Echeverría A., O'Connor A., Gonzalez I., Sanz M. (2013) A randomized clinical trial on the clinical and microbiological efficacy of a xanthan gel with chlorhexidine for gingival use. Clinical Oral Investigations 17(1): 55-66.*

MATERIAL Y MÉTODOS. RESULTADOS

ARTÍCULO 1:

Herrera D., Matesanz P., Bascones A., Sanz M. (2012) Local and systemic antimicrobial therapy in periodontics. *Journal of Evidence Based Dental Practice* 12 (S3): 50-60.

Objetivo: Actualizar la evidencia científica referente a la eficacia del uso de los antimicrobianos locales y sistémicos en el tratamiento de la periodontitis y evaluar si es posible que este tratamiento pueda mejorar las limitaciones clínicas y efectos adversos de la terapia no quirúrgica en el manejo de la periodontitis.

Material y métodos: Se seleccionaron en Medline y se analizaron de forma crítica ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con más de tres meses de seguimientos, publicados entre 2010 y 2012 en el caso de los antimicrobianos sistémicos, y entre 2008 y 2012 en el de los locales. Se incluyeron además las revisiones sistemáticas y otras revisiones, presentadas en los *Workshops* mundiales y europeos. Solo se tuvieron en cuenta los estudios en los que los antimicrobianos fueron usados como coadyuvantes al tratamiento mecánico, tanto frente al desbridamiento solo, como frente al desbridamiento junto con placebo.

Resultados: Los antimicrobianos sistémicos han sido evaluados tanto en periodontitis crónica como en agresiva. En el caso de la periodontitis agresiva, amoxicilina con metronidazol han sido extensamente estudiados, poniendo de manifiesto beneficios clínicos y microbiológicos. En el caso de la periodontitis crónica, algunos agentes se encuentran todavía en evaluación, como azitromicina. La eficacia de los antimicrobianos locales, aunque ampliamente demostrada, siempre aparece rodeada del constante debate acerca del balance coste-beneficio que proporciona, así como de las dudas en torno a sus principales indicaciones.

Conclusiones: A pesar de la eficacia clínica del uso de los antimicrobianos locales y sistémicos, demostrada tanto en ECA como en revisiones sistemáticas, no existe evidencia que sostenga unos protocolos clínicos definidos, que incluyan el agente y la dosis a emplear.

LOCAL AND SYSTEMIC ANTIMICROBIAL THERAPY IN PERIODONTICS

David Herrera, DDS, Dr Odont^{1,2} Paula Matesanz, DDS¹

Antonio Bascones-Martínez, MD, DDS, Dr Med,^{1,3} Mariano Sanz, MD, DDS, Dr Med^{1,2}

ABSTRACT

Context: This review aimed to update the current evidence on the efficacy of the adjunctive use of local and systemic antimicrobials in the treatment of periodontitis and to assess whether it might improve the clinical limitations and shortcomings of standard nonsurgical treatment in the management of periodontitis.

Evidence Acquisition: Relevant randomized clinical trials (RCT) with more than 3 months of follow-up, published from 2010 to 2012 for systemic antimicrobials and from 2008 to 2012 for local antimicrobials, were searched in Medline and critically analyzed. Scientific evidence evaluated in different systematic reviews and reviews presented at European and World Workshops were also included. Only adjunctive therapies were considered in the present review: articles comparing debridement alone or plus placebo, versus debridement plus systemic or local antimicrobials were included.

Evidence Synthesis: Adjunctive systemic antimicrobials have been evaluated both in aggressive and chronic periodontitis: in aggressive periodontitis, amoxicillin and metronidazole have been extensively studied, reporting clinical and microbiological benefits; in chronic periodontitis, different products are under scrutiny, such as azithromycin. The clinical efficacy of local antimicrobials, although extensively demonstrated, is still surrounded by a constant debate on the cost-effectiveness evaluation and on its adequate indications.

Conclusions: Despite the clinical efficacy of the adjunctive use of local and systemic antimicrobials, demonstrated in RCTs and in systematic reviews, there is a lack of evidence to support well-defined clinical protocols, including products and dosages.

INTRODUCTION

It is widely accepted that periodontal diseases are plaque-induced inflammatory conditions affecting the periodontium, and if left untreated, they may lead to destruction of the tooth-supporting apparatus and eventually to the tooth.¹ These conditions are caused by pathogenic bacterial species¹ that adhere to tooth surfaces organized in complex communities forming biofilms.² Among the more than 700 different bacterial species that have been identified in the oral microbiota, only a small group of 10 to 15 species has been identified as being significantly associated with the initiation and progression of periodontitis.^{3,4} In spite of this microbial specificity, however, the standard treatment of periodontitis remains highly unspecific, mainly consisting of the mechanical debridement of the root surface.

¹Section of Graduate Periodontology
Faculty of Dentistry, Complutense
University, Madrid, Spain

²Etiology and Therapy of Periodontal
Disease" (ETEP) Research Group,
University Complutense, Madrid,
Spain

³Host Response in Oral and Peri-
odontal Pathology" Research Group,
University Complutense, Madrid,
Spain

Corresponding Author: David Herrera, DDS,
Dr Odont, Facultad de Odontología, Plaza
Ramón y Cajal s/n (Ciudad Universitaria)
28040 Madrid, Spain; Tel. (+34) 913942021;
Fax. (+34) 913941910
E-mail: davidher@odon.ucm.es

J Evid Base Dent Pract 2012;S1:
[50-60]

1532-3382/\$36.00

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Periodontitis, alveolar bone loss, periodontal debridement, antimicrobial agents, dental plaque

ARTÍCULO 2:

Matesanz-Pérez P., García-Gargallo M., Figuera E., Bascones-Martínez A, Sanz M., Herrera D. (2012) A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 40 (3): 227-41.

Objetivo: Actualizar la evidencia científica existente acerca de los antimicrobianos locales como coadyuvantes al desbridamiento subgingival en el tratamiento de la periodontitis crónica.

Material y métodos: Se seleccionaron 56 artículos, que recogían datos de 52 investigaciones diferentes. Todos los estudios recogían los cambios en la profundidad de sondaje (PS) y el nivel de inserción clínico (NIC), y muchos de ellos también en los índices de placa (IPI) y/o sangrado al sondaje (SS). Se llevó a cabo un meta-análisis con los datos extraídos de aquellos estudios que cumplían los criterios de inclusión.

Resultados: El efecto global de la aplicación de los antimicrobianos subgingivales fue estadísticamente significativo ($p=0.000$) tanto para PS como para NIC, con diferencias medias ponderadas (DMP) de -0.407 y -0.301, respectivamente. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los cambios en SS ni en IPI. La aplicación subgingival de fibras de tetraciclina, doxiciclina de liberación sostenida y minociclina demostró un beneficio significativo en la reducción de PS (DMP entre 0.5 y 0.7 mm). El resto de variables evaluadas demostraron una gran heterogeneidad. La aplicación local de clorhexidina y metronidazol demostró un efecto mínimo comparado con el placebo (DMP entre 0.1 y 0.4 mm).

Conclusiones: La evidencia científica justifica el uso de los antimicrobianos locales como coadyuvantes al desbridamiento subgingival en bolsas profundas o recidivantes, especialmente cuando se emplean vehículos que proporcionan una liberación sostenida del antimicrobiano.

A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis

Paula Matesanz-Pérez¹,
María García-Gargallo¹,
Elena Figuero¹,
Antonio Bascones-Martínez^{1,3},
Mariano Sanz² and David Herrera²

¹Graduate Periodontology, Faculty of Odontology, University Complutense, Madrid, Spain; ²ETEP (Etiology and Therapy of Periodontal Diseases) Research Group, University Complutense, Madrid, Spain; ³“Host Response in Oral and Periodontal Pathology” Research Group, University Complutense, Madrid, Spain

Matesanz-Pérez P, García-Gargallo M, Figuero E, Bascones-Martínez A, Sanz M, Herrera D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2013; 40: 227–241. doi: 10.1111/jcpe.12026.

Abstract

Aims: To update the existing scientific evidence on the efficacy of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis.

Material and Methods: Fifty-six papers were selected, reporting data from 52 different investigations. All the studies reported changes in probing pocket depth (PPD) and clinical attachment level (CAL) and most in plaque index (PII) and/or bleeding on probing (BOP). Meta-analyses were performed with the data retrieved from the studies fulfilling the inclusion criteria.

Results: The overall effect of the subgingival application of antimicrobials was statistically significant ($p = 0.000$) for both changes in PPD and CAL with a weighted mean difference (WMD) of -0.407 and -0.310 mm respectively. No significant differences occurred for changes in BOP and PII. Subgingival application of tetracycline fibres, sustained released doxycycline and minocycline demonstrated a significant benefit in PPD reduction (WMD between 0.5 and 0.7 mm). The rest of the tested outcomes demonstrated a high heterogeneity. The local application of chlorhexidine and metronidazole showed a minimal effect when compared with placebo (WMD between 0.1 and 0.4 mm).

Conclusions: The scientific evidence supports the adjunctive use of local antimicrobials to debridement in deep or recurrent periodontal sites, mostly when using vehicles with proven sustained release of the antimicrobial.

Key words: chronic periodontitis; local antimicrobials; meta-analysis; scaling and root planing; systematic review

Accepted for publication 21 September 2012

Conflict of interest and source of funding statement

The authors declare that they have no conflict of interests.
This research was self-supported by the ETEP Research group.

The gold standard in the treatment of periodontitis is mechanical debridement of the pockets by scaling and root planing (SRP) (Hung & Douglass 2002). This approach is a demanding therapeutic procedure and it has limitations, mainly related with the inability

to access to deep pockets and furcations and to eliminate certain pathogens (Caffesse et al. 1986, Greenstein 2000). Moreover, there are well-documented secondary effects (gingival recession, loss of tooth substance, dentin hypersensitivity, etc.) (Haffajee

ARTÍCULO 3:

Matesanz P., Herrera D., Echeverría A., O'Connor A., Gonzalez I., Sanz M. (2013) A randomized clinical trial on the clinical and microbiological efficacy of a xanthan gel with chlorhexidine for gingival use. *Clinical Oral Investigations* 17(1): 55-66.

Introducción: La indicación principal del uso de los antimicrobianos locales se centra en aquellos casos en los que el tratamiento mecánico no quirúrgico no ha resuelto por completo el problema y pueden encontrarse algunas bolsas residuales.

Objetivo: Evaluar los efectos clínicos y microbiológicos de la aplicación subgingival de un gel de clorhexidina al 1.5% y xantano (Xan-CHX), como coadyuvante al raspado y alisado radicular (RAR) en periodontitis localizada.

Material y métodos: Se seleccionaron pacientes periodontales con 4-10 bolsas residuales (tras el RAR convencional) o recidivantes (en fase de terapia periodontal de mantenimiento) y se aleatorizaron para recibir RAR más la aplicación subgingival del gel (Xan-CHX) o RAR junto con un gel placebo. Se registraron los índices de placa supragingival, el sangrado al sondaje (SS), la profundidad de sondaje (PS) y el nivel de inserción clínico (NIC) con una sonda computerizada en basal y tras 1, 3 y 6 meses post-tratamiento. Se tomaron muestras subgingivales para el análisis microbiológico y se llevó a cabo el análisis microbiológico mediante los tests ANOVA y chi-cuadrado.

Resultados: De forma global, los resultados fueron mejores en el grupo test, con cambios significativos en el SS entre basal y los tres meses, y con un aumento significativo de la proporción de bolsas poco profundas (1-3 mm) a los seis meses. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. EL impacto microbiológico del tratamiento fue limitado en ambos grupos.

Conclusiones: El uso de un gel de Xan-CHX como coadyuvante puede mejorar, aunque en pequeña medida, los efectos del tratamiento sobre la PS y el SS en pacientes con periodontitis crónica y bolsas residuales o recidivantes, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas. El uso de este producto no se asocia a efectos secundarios clínicos ni microbiológicos.

A randomized clinical trial on the clinical and microbiological efficacy of a xanthan gel with chlorhexidine for subgingival use

Paula Matesanz · David Herrera · Ana Echeverría ·
Ana O'Connor · Itziar González · Mariano Sanz

Received: 8 July 2011 / Accepted: 27 January 2012 / Published online: 16 February 2012
© Springer-Verlag 2012

Abstract

Background The main indication of the adjunctive use of local antimicrobials lies around situations in which the outcome of non-surgical mechanical treatment results in a limited number of residual pockets. The purpose of this investigation was to evaluate the clinical and microbiological effects of the subgingival application of a xanthan-based 1.5% chlorhexidine (CHX) gel (Xan-CHX), adjunctive to scaling and root planing (SRP) in localized periodontitis.

Methods Periodontitis patients with four to ten residual (after conventional SRP) or relapsing (during supportive periodontal treatment) pockets were recruited and randomized to receive SRP plus the subgingival application of (Xan-CHX) or SRP plus a placebo gel. Supragingival plaque, bleeding on probing (BOP), probing pocket depth (PPD), and clinical attachment level were evaluated with a computerized probe at baseline, and after 1, 3, and 6 months. Subgingival samples were also collected for the microbiological analysis. Statistical analysis used ANOVA and chi-square tests.

Results Overall, the clinical results were better in the test group, with significant changes in BOP (between baseline and 3 months) and with a significant increase in the proportion of shallow pockets (1–3 mm) at 6 months. These results did not result in significant intergroup differences. The microbiological impact was limited in both treatment groups.

Conclusion The adjunctive use of Xan-CHX may improve, although to a limited extent, the clinical outcomes (BOP and PPD), in chronic periodontitis patients with “residual” or “relapsing” pockets, but no significant differences were detected between groups. No side effects, neither clinical nor microbiological, were detected after the use of the test product.

Clinical relevance Adjunctive use of slow-released chlorhexidine might be considered in the management of periodontal disease and gingival inflammation to reduce the need for periodontal surgery.

Keywords Chlorhexidine · Local antimicrobials · Xanthan gum · Periodontitis · Therapy

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00784-012-0685-5) contains supplementary material, which is available to authorized users.

P. Matesanz · D. Herrera (✉) · A. Echeverría · M. Sanz
Section of Graduate Periodontology, Faculty of Dentistry,
Complutense University,
Plaza Ramón y Cajal S/N,
28040 Madrid, Spain
e-mail: davidher@odon.ucm.es

A. O'Connor · I. González
Research Laboratory, Complutense University,
Madrid, Spain

D. Herrera · M. Sanz
ETEP Research Group, Faculty of Dentistry, Complutense
University,
Madrid, Spain

Introduction

Periodontal diseases are plaque-induced chronic inflammatory conditions affecting the periodontium. In periodontitis, the disease process involves destruction of the tooth-supporting tissues that if left untreated, can lead to mobility and subsequent tooth loss [1]. Periodontitis is caused by microorganisms residing in the subgingival biofilm that require a susceptible host to elicit the chronic inflammatory reaction responsible of the tissue destruction. Although more than 500 different microorganisms can be found in the subgingival microbiota, only a limited number of bacterial species, the so-called periodontal pathogens, such as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas*

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este trabajo fue el de evaluar el efecto clínico y microbiológico de los antimicrobianos locales como coadyuvantes al raspado y alisado radicular en el tratamiento de la periodontitis. La hipótesis concreta fue si el empleo de agentes antimicrobianos locales, como coadyuvantes al raspado y alisado radicular, en el tratamiento de las periodontitis, puede proporcionar beneficios clínicos y microbiológicos respecto al tratamiento con raspado solo. Los resultados de la revisión sistemática (Matesanz-Perez et al., 2013) y del ensayo clínico aleatorizado (Matesanz et al., 2012) incluidos en esta trabajo parecen confirmar esta hipótesis.

Se ha demostrado que los antimicrobianos, usados de manera coadyuvante al raspado y alisado radicular, pueden proporcionar beneficios clínicos y microbiológicos, cuando se comparan con el tratamiento mecánico no quirúrgico solo (Herrera et al., 2012). Sin embargo, también se ha constatado que mientras que los antibióticos sistémicos han sido ampliamente evaluados en la literatura y se dispone de algunos protocolos de administración y de las situaciones en las que pueden ser beneficiosos, para los antimicrobianos de liberación local existe un debate acerca del balance de costes-beneficios que genera, y no se disipan la dudas acerca de las situaciones en las que deberían aplicarse (Herrera et al., 2012).

Los beneficios clínicos de los antimicrobianos locales, en general, como coadyuvantes al raspado, en términos de reducción de la profundidad de sondaje (PS) y aumento del nivel de inserción, son estadísticamente significativos (Matesanz-Perez et al., 2013). Sin embargo, los principales beneficios se asocian a productos que, en la actualidad, han caído prácticamente en desuso o no se encuentran fácilmente en el mercado, como las fibras de tetraciclina, que proporcionan beneficios adicionales medios sobre el raspado en reducción de la profundidad de sondaje de 0.73 mm (95% I.C. -0.759;-0.695) (Matesanz-Perez et al., 2013). (Figuras 1 y 2)

En los últimos años, el mercado ha intentado diseñar antisépticos de liberación lenta subgingival, capaces de proporcionar beneficios similares a los de los antibióticos, pero

con menores efectos secundarios asociados y menor riesgo de aparición de resistencias bacterianas, fundamentalmente a base de clorhexidina (Quirynen et al., 2002; Herrera et al., 2012). La evaluación de productos de esta naturaleza, como el formulado en forma de gel con xantano, ha demostrado beneficios clínicos, a favor del grupo test, aunque sin diferencias estadísticamente significativas intergrupo (Matesanz et al., 2012). Por otra parte, el impacto microbiológico de este producto como coadyuvante al raspado se ha visto que es limitado (Matesanz et al., 2012).

¿Qué efecto tienen los antimicrobianos locales como coadyuvantes al raspado?

Con el objetivo de mejorar los resultados clínicos y microbiológicos del tratamiento periodontal no quirúrgico, se ha indicado el empleo de antimicrobianos locales y sistémicos como coadyuvantes (Herrera et al., 2012). La justificación científica para su utilización ya había sido previamente evaluada en revisiones sistemáticas. Sin embargo, la escasa calidad de los ensayos clínicos relacionados con los antimicrobianos de uso local llevados a cabo hasta la fecha limitaba las conclusiones de las revisiones sistemáticas publicadas en los últimos años. A fin de actualizar el conocimiento científico proporcionado por estas revisiones, en este trabajo se ha elaborado una nueva revisión sistemática incluyendo las últimas investigaciones, intentando esclarecer qué agentes proporcionan los mayores beneficios clínicos al tratamiento mecánico y pretendiendo además actualizar la información disponible a este respecto.

Nuestra revisión sistemática (Matesanz-Perez et al., 2013), basada en 52 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) extraídos de 56 publicaciones, puso de manifiesto que la aplicación subgingival de un antimicrobiano conjuntamente al raspado y alisado radicular proporciona una reducción media adicional de la profundidad de sondaje respecto al raspado solo de 0.407 (95% I.C. -0.48;-0.33) mm, y un beneficio adicional del nivel de inserción de 0.310 (95% I.C. -0.4;-0.22) mm. Estos resultados concuerdan con los datos publicados en revisiones sistemáticas anteriores, que hablaban de reducciones adicionales de PS de 0.3-0.6 mm (Hanes y Purvis, 2003; Bonito et al., 2005). Dentro del marco de nuestra investigación, cuando estos datos fueron estudiados atendiendo al antimicrobiano empleado en cada caso, se constató una gran

heterogeneidad, aunque la tendencia general de esta opción de tratamiento fue en todos los casos la misma. Sin embargo, la magnitud de los resultados obtenidos difirió mucho en cada caso. Mientras que las fibras de tetraciclina proporcionaron los principales beneficios en la variable respuesta principal, (reducción de PS), con una diferencia media ponderada (DMP) de 0.727 mm, el chip de clorhexidina o el gel de metronidazol proporcionaron beneficios adicionales por debajo de 0.4 mm (Matesanz-Perez et al., 2013) (Tabla 1).

¿Qué agentes son más efectivos?

Una conclusión clara que puede extraerse después del análisis pormenorizado de los datos incluidos en la revisión sistemática es que, aunque la tendencia global del efecto de los antimicrobianos subgingivales como coadyuvantes al RAR es evidente, la evaluación de esta forma de tratamiento debe hacerse atendiendo a diversos subgrupos.

Los diferentes resultados obtenidos con cada antiséptico están relacionados con la farmacocinética y farmacodinámica de cada uno. En los últimos 20 años, la comunidad científica ha ido evaluando los resultados que podían obtenerse en cada caso. En algunos casos, la duración del producto en el mercado, o el interés de los investigadores por evaluar su eficacia ha sido limitada, y no se encuentran apenas referencias en la literatura que sirvan para analizarlo. En otros casos, los productos tienen abundante documentación para avalar su eficacia, pero la dificultad para su manejo clínico, los intereses económicos de las empresas, o la desfavorable relación coste-beneficio han hecho que el interés por el producto comercial se desvaneciera en muchos de los casos (Tonetti, 1998; Wong et al., 1998; Friesen et al., 2002; Aimetti et al., 2004).

A lo largo del tiempo, se han planteado diferentes agentes y diferentes vehículos de administración (Tabla 2) para la aplicación de antimicrobianos de liberación subgingival, lo que pone de manifiesto que, aunque el beneficio de esta estrategia de tratamiento es clara, aún no se sabe cuál es el producto ideal.

A partir de la investigación llevada a cabo para la elaboración de nuestra revisión sistemática es posible trazar una cronología del orden y el tiempo durante el cual cada uno de estos productos ha estado en evaluación.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas, por su amplio espectro de acción, su sustantividad y su actividad anticolagenasa, han sido uno de los antimicrobianos más utilizados a nivel subgingival (Radvar et al., 1996; Timmerman et al., 1996; Graca et al., 1997; Kinane y Radvar, 1999; van Steenberghe et al., 2001; Henderson et al., 2002). Dentro de este grupo, se han formulado agentes diferentes, con diferentes resultados. Los estudios para su evaluación comenzaron a primeros de los noventa, y algunos de ellos han tenido gran protagonismo en el marco de la literatura científica hasta hace pocos años.

Tanto las fibras como las tiras de tetraciclina tienen una composición similar y un mismo mecanismo de acción. Están compuestas por tetraciclina al 25% y acetato de etilen-vinilo, y alcanzan concentraciones subgingivales de hasta 1.590 µg/ml durante diez días, lo cual supone una concentración muy superior a la alcanzada a nivel subgingival cuando se administra el mismo agente por vía sistémica (Drisko et al., 1995) .

El tiempo de uso de las fibras fue más largo que el de las tiras, que se diseñaron con la misma filosofía, pero diferían levemente de las primeras en su apariencia y en su modo de utilización, que resultaba ligeramente más sencillo (Friesen et al., 2002).

Minociclina

Este antibiótico derivado de la tetraciclina empezó a evaluarse casi al tiempo que algunas formulaciones de esta; se encuentran en la literatura citas para la doxiciclina en gel de primeros de los años noventa (Nakagawa et al., 1991; van Steenberghe et al., 1993). Se trata del antibiótico de esta familia con mayor sustantividad, así como el que posee mayor capacidad bactericida frente a los patógenos periodontales (Okuda et al., 1992; Henderson et al., 2002). Esta sustantividad hace que al adherirse con mayor afinidad a las superficies dentarias, el fármaco tarde más en ser aclarado del surco

periodontal y se mantienen durante más tiempo las concentraciones mínimas inhibitorias (Henderson et al., 2002).

Para la comercialización de la minociclina en forma de gel, se formuló un ungüento con minociclina al 2%, que se dispensaba por medio de un aplicador de propileno. Cada envase llevaba 10 mg de minociclina en 0.5 g de ungüento (Henderson et al., 2002).

La formulación de la minociclina en forma de microsferas es posterior al gel, y su aparición en artículos científicos se ha prolongado hasta hace menos tiempo que el ungüento. Están compuestas por poliglicolideno-co-di-lactida que hace que el antibiótico se libere lentamente dentro de la bolsa periodontal (Jones et al., 1994; Williams et al., 2001; Gopinath et al., 2009). Tienen forma de esferas de 100-150 micrones .

Doxiciclina

Fue, de los productos derivados de la tetraciclina, el último en lanzarse al mercado. De hecho, los estudios en los que se evalúa su eficacia, son de primeros del siglo XXI (Gupta et al., 2008). Está formado por un gel de copolímero de polietilen glicol lactida/glicolida y contiene doxiciclina al 10%. Cuando entra en contacto con el fluido gingival solidifica y libera lentamente el principio activo durante siete días. (Figura 3)

Metronidazol

Su aparición en la literatura científica es ligeramente anterior a la de otros productos ya citados, como la doxiciclina en gel (Lie et al., 1998; Palmer et al., 1998; Kinane y Radvar, 1999). Contiene benzoato de metronidazol al 25% en una matriz de mono-oleato de glicerol y aceite de sésamo, y en teoría se mantiene activo en el surco periodontal durante 12 horas (Quirynen et al., 2002). Sin embargo, a pesar de su eficacia frente a las principales especies periodontopatógenas cuando se administra por vía sistémica, en su formulación local no se han observado resultados tan positivos (Matesanz-Perez et al., 2013).

Clorhexidina

La eficacia de la clorhexidina como coadyuvante al tratamiento periodontal no quirúrgico se ha evaluado con diferentes formulaciones: colutorio, chips, barniz y gel de clorhexidina con goma xantano (Jeffcoat et al., 1998; Bascones et al., 2005; Cosyn et al., 2005; Gupta et al., 2008; Paolantonio et al., 2008; Paolantonio et al., 2009).

La clorhexidina tiene un amplio espectro de acción, se adsorbe por las diferentes superficies intraorales y causa alteraciones en las membranas celulares. Formulada en forma de colutorios o como los primeros geles que salieron al mercado, tenía el gran inconveniente de aclararse rápidamente del surco subgingival, y no conseguir el efecto buscado ni promover cambios clínicos y microbiológicos durante mucho tiempo (Quirynen et al., 2002). Las nuevas formulaciones surgieron con el objetivo de mantener las concentraciones mínimas inhibitorias durante al menos siete días, y de este modo alcanzar los resultados deseados.

La idea de utilizar la clorhexidina como coadyuvante al raspado surge al comprobarse que el beneficio clínico de este agente puede ser similar al de los antibióticos locales, y sin embargo reduce el riesgo de aparición de resistencias bacterianas y de efectos indeseables propios de la naturaleza de los antibióticos (Quirynen et al., 2000).

Formulada en forma de chips fue la primera de las tres formas de clorhexidina de liberación lenta en evaluarse. Mantiene concentraciones mayores de 125 µg/ml, lo cual está por encima de la concentración mínima inhibitoria para más del 99% de los microorganismos subgingivales (Soskolne et al., 1998).

La clorhexidina en gel se formula con clorhexidina al 35%, y fue inicialmente ideado para la prevención de la caries. Se aplica con una aguja roma y por su efecto citotóxico parece frenar la invasión de periodontopatógenos (Quirynen et al., 2001; Cosyn y Sabzevar, 2005).

¿Qué efecto tiene un antimicrobiano local con clorhexidina y gel de xantano?

Nuevas opciones de antimicrobianos locales y vehículos de administración siguen lanzándose al mercado en un intento de llenar el hueco que sigue quedando en la opción del tratamiento coadyuvante ideal. El gel de clorhexidina-xantano es una de las últimas formulaciones de antimicrobiano subgingival que se ha evaluado y se puede encontrar en el mercado actualmente. Este gel contiene clorhexidina al 1.5% y goma xantano, que pretende aumentar la bio-disponibilidad del antiséptico para aumentar así su sustantividad. La goma xantano es un polisacárido de residuos de manosa y galactosa, que aumentan la viscosidad del producto, y lo hacen mantenerse estable a pesar de los cambios de temperatura y pH del medio (Needleman et al., 1997).

Es precisamente en este último producto en el que hemos tratado de profundizar al llevar a cabo este trabajo, mediante un ensayo clínico aleatorizado controlado (Matesanz et al., 2012).

En la revisión sistemática incluida en esta tesis (Matesanz-Perez et al., 2013), en el caso de las ganancias del nivel de inserción clínico, los beneficios principales se obtuvieron con un gel de clorhexidina-xantano (0.9 mm), mismo compuesto que se evaluó dentro de esta tesis en un ensayo clínico controlado (Gupta et al., 2008; Paolantonio et al., 2009; Matesanz et al., 2012; Matesanz-Perez et al., 2013), y en cuyo caso los resultados obtenidos no fueron igual de alentadores que en la revisión (Gupta et al., 2008; Paolantonio et al., 2009; Matesanz et al., 2012; Matesanz-Perez et al., 2013). En nuestro estudio, el beneficio obtenido al añadir un gel de clorhexidina-xantano al tratamiento mecánico fue de 0.19 mm, muy por debajo de los datos recogidos en dos ensayos clínicos previos, que son los que aparecen reflejados en nuestra revisión sistemática (Gupta et al., 2008; Paolantonio et al., 2009; Matesanz-Perez et al., 2013). Por otro lado, el resultado de la combinación del RAR con el gel de clorhexidina-xantano no había sido evaluado nunca antes en un meta-análisis, así que los buenos resultados puestos de manifiesto a partir de nuestra revisión sistemática no pueden compararse con otros resultados puestos en marcha hasta la fecha. (Tabla 3)

Estas grandes diferencias de 0.2 mm frente a 0.9 mm podrían estar basadas en distintas explicaciones, tal y como planteamos a continuación.

El hecho de que los resultados entre nuestro estudio y los de Gupta et al. y Paolantonio et al. (Gupta et al., 2008; Paolantonio et al., 2009; Matesanz-Perez et al., 2013) sean tan discrepantes, pudiera deberse principalmente a la severidad de la periodontitis de los pacientes incluidos en la muestra de cada estudio. Mientras que en nuestro trabajo la profundidad media de las bolsas era inferior a 4 mm, en los otros casos partían de una profundidad de sondaje media superior a los 6 mm. Las diferencias en la magnitud de los resultados obtenidos puede que estén debidas al diferente potencial de recuperación de las bolsas en función de su profundidad inicial (Badersten et al., 1984a). Por otra parte, los criterios de selección de las localizaciones de estudio fueron diferentes en los dos casos. Por un lado, en los estudios previos se incluyeron en las muestras periodontitis no tratadas o recidivantes, mientras que nosotros estudiamos localizaciones refractarias o recidivantes. Quizá, el hecho de haber incluido en nuestra investigación casos con escasa respuesta al tratamiento hizo más difícil la obtención de resultados de la magnitud de los obtenidos en la investigación anterior (Gupta et al., 2008; Matesanz et al., 2012).

Los resultados obtenidos en nuestro ensayo clínico, se acercan más, aunque tampoco igualan, a los resultados derivados del uso de la clorhexidina formulada de otras maneras, como los chips de inserción subgingival, o los barnices de clorhexidina (Matesanz-Perez et al., 2013). El meta-análisis llevado a cabo con estos productos por separado revela beneficios, en lo que a aumento del nivel de inserción (NI) se refiere, derivados del uso de estos agentes como coadyuvantes al raspado, de 0.33 mm en el casos de los chips, y de 0.41 mm en el caso del barniz de clorhexidina, lo cual está incluso por encima de los datos recogidos con el gel de clorhexidina-xantano.

Factores asociados a la valoración de los antimicrobianos locales

Selección de los casos

Otro punto de debate que queda patente tras el análisis de la literatura es la elección de los casos ideales para el empleo de esta estrategia de tratamiento. Así como en

nuestro ensayo clínico se seleccionaron localizaciones refractarias o recidivantes para la aplicación del gel de clorhexidina-xantano (Matesanz et al., 2012), otros autores han aplicado los antimicrobianos locales en pacientes nunca tratados anteriormente (Paolantonio et al., 2009), otros lo han usado para el tratamiento de localizaciones con especial riesgo de progresión de la enfermedad, como son las furcas (Tonetti et al., 1998), y otros escogieron localizaciones con signos de actividad bacteriana en las visitas de mantenimiento (Wong et al., 1999; Kasaj et al., 2007; Bogren et al., 2008). Tal y como queda patente tras la comparación de nuestros datos con los de autores previos, el potencial de recuperación de las bolsas periodontales depende en gran medida de la profundidad inicial de la bolsa, por lo que cabe pensar que esta estrategia de tratamiento podría ser la ideal en los casos en los que el raspado no hubiera sido suficiente y pudieran quedar bolsas residuales, y sin embargo plantear la opción de un tratamiento quirúrgico no estuviera dentro de las alternativas para nuestro paciente por diversos motivos (Figuras 4, 5 y 6).

Efectos adversos

A favor de los antimicrobianos de liberación subgingival debe decirse que es escasa y de poca gravedad la aparición de complicaciones o efectos secundarios derivados de su uso. A esta conclusión se llega de modo unánime tras el análisis de las diferentes revisiones sistemáticas disponibles en la literatura (Hanes y Purvis, 2003; Bonito et al., 2005; Matesanz-Perez et al., 2013). En esas revisiones, tan solo se han descrito complicaciones leves, como enrojecimiento o irritación de los márgenes gingivales. (Tabla 4)

En el caso de la clorhexidina formulada como gel, no se observó ningún tipo de efecto secundario tras su aplicación, ni clínico, ni microbiológico (Matesanz et al., 2012), mientras que otras presentaciones de clorhexidina, como los chips, sí habían demostrado asociarse a problemas locales como los previamente mencionados (Kaner et al., 2007).

Coste económico versus efecto, tiempo de aplicación, disponibilidad en los mercados

Una vez llevada a cabo la evaluación de la eficacia de esta opción de tratamiento, surge la duda de por qué, a pesar de los buenos resultados publicados en la literatura, los antibióticos locales no consiguen establecerse como coadyuvantes habituales al raspado y alisado radicular en la práctica diaria de los periodoncistas (Hanes y Purvis, 2003; Bonito et al., 2005; Matesanz-Perez et al., 2013). Dado el indiscutible beneficio de su uso, ¿por qué es difícil encontrar este tipo de agentes en la práctica de las clínicas especializadas?

Una posible explicación a este hecho podría ser el que, a pesar del beneficio clínico que aportan, la relación coste-beneficio no les fuera favorable. Sin embargo, aunque existen pocos estudios que evalúen las diferencias entre tratamientos en términos económicos, la literatura pone de manifiesto alguna investigación a este respecto y los coadyuvantes locales no salen mal parados (De Lissovoy et al., 1999). En este estudio, se analizan los casos en los que el tratamiento con chips de clorhexidina como coadyuvantes podría llegar a evitar la cirugía periodontal en la reevaluación, y se encuentran diferencias estadísticamente significativas sin que por ello aumente significativamente el precio del tratamiento no quirúrgico (De Lissovoy et al., 1999). De este modo, podría decirse que el empleo de la clorhexidina en chip como coadyuvante al raspado podría ayudar a optimizar el resultado del tratamiento periodontal básico, sin encarecer el gasto de la clínica.

En el caso de otros antimicrobianos de liberación subgingival no existen datos publicados del tipo del anterior, y la diferencia económica entre los tratamientos con y sin antiséptico coadyuvante, y el impacto real a la hora de evitar la cirugía o los tratamientos posteriores al raspado no están evaluados. Sin embargo, en relación a este tema de discusión, puede aclararse que el principal producto evaluado en este trabajo (Matesanz et al., 2012), el gel de clorhexidina-xantano, comercializado bajo el nombre de Chlosite® (Ghimas, Italia), tiene un precio de venta al público de 186 €, y viene dosificado de tal modo que puede emplearse cada envase para más de un paciente, ya que contiene cuatro jeringas, de modo que no encarece en exceso los costes del tratamiento no quirúrgico. A partir de esta información, puede inferirse que

la decisión de emplear o no un gel de clorhexidina como coadyuvante al raspado, no puede hacerse a partir del balance económico de los gastos.

Otro factor a tener en consideración, podría ser el tiempo adicional de tratamiento que genera el empleo de los antisépticos locales. Aunque no existe información evaluada acerca de este tema, en muchos casos la aplicación subgingival de estos agentes puede ser complicada. Para garantizar la estabilidad del producto en el surco o la bolsa periodontal, su aplicación puede acompañarse de la colocación de cemento quirúrgico sobre los márgenes gingivales de las localizaciones en las que se aplica el producto. La falta de estabilidad del cemento quirúrgico impide garantizar si el producto se mantiene en el fondo de la bolsa periodontal, y la duda sobre si la respuesta clínica pueda verse influida por este motivo está sin esclarecer.

Por último, la escasa divulgación de estos productos en el mercado, evita que en algunos casos lleguen a ser del conocimiento de muchos profesionales, y por ello no acaben de implantarse en la comunidad científica.

Limitaciones de los resultados

En gran medida, la limitación fundamental de toda la investigación llevada a cabo en torno a los antisépticos de liberación subgingival se debe a la falta de investigación científica de calidad existente para su evaluación, y a las escasas investigaciones que se llevan a cabo para evaluar su eficacia en los últimos años (Hanes y Purvis, 2003; Bonito et al., 2005). Con esta información presente, este equipo de trabajo llevó a cabo la presente investigación, con el objetivo en mente de actualizar y mejorar la información existente en la literatura publicada a este respecto (Herrera et al., 2012; Matesanz et al., 2012; Matesanz-Perez et al., 2013).

Con la idea de evaluar todo lo publicado a este respecto hasta la fecha y actualizar la información disponible, este equipo llevó a cabo una revisión sistemática (Matesanz-Perez et al., 2013), en la que pudimos corroborar que las principales limitaciones en las conclusiones acerca de la utilidad de este tipo de productos son fundamentalmente el resultado de la escasa calidad de los ensayos clínicos llevados a cabo para su

evaluación. De todos los artículos incluidos en nuestra revisión sistemática, tan solo dos no poseían un riesgo elevado de sesgo derivado de la escasa información publicada acerca de la metodología del estudio (Matesanz-Perez et al., 2013). En la mayoría de los artículos revisados, los autores no definieron adecuadamente la forma de llevar a cabo la aleatorización, si la asignación del tratamiento fue realizada de forma oculta o no, o cuál fue el número de pacientes que abandonaron el seguimiento. Esta circunstancia generó una gran heterogeneidad en los resultados obtenidos, y por consiguiente, una imposibilidad clara de ser concluyentes a la hora de posicionarse a favor o en contra de los antisépticos locales.

A pesar de la investigación llevada a cabo (Herrera et al., 2012; Matesanz et al., 2012; Matesanz-Perez et al., 2013), es casi imposible definir cuál es la severidad de la periodontitis en la que esta opción de tratamiento podría llegar a valorarse como alternativa real a la cirugía periodontal. Se sospecha que las bolsas residuales o las localizaciones refractarias al tratamiento convencional podrían ser las más beneficiadas por este tratamiento, sin embargo es difícil comparar cuál sería la opción ideal tanto a corto como a largo plazo (Matesanz-Perez et al., 2013), y cuál es el sujeto ideal al que podríamos aplicarle un antiséptico local para mejorar su problema periodontal.

Del mismo modo, pocas conclusiones pueden ser extraídas en relación al momento ideal de aplicación de estos productos. Mientras que la literatura científica defiende en algunos casos el aplicarlos en casos en los que el raspado pudiera no ser suficiente tratamiento para controlar ciertas situaciones, no se conoce si estos productos debieran ser mejor una opción de tratamiento indicada en casos de mantenimiento periodontal, o si podría resultar más conveniente emplear estos productos en los casos de pacientes no tratados nunca antes periodontalmente.

Asimismo, las limitaciones de estos estudios tienen que ver en gran cantidad de casos con la escasa información publicada acerca de la población de estudio. La mayoría de autores que emplean los antisépticos locales en sus estudios, no definen adecuadamente las características de la población de estudio, tales como la condición

de fumador o no fumador, el sexo o la edad de los pacientes, por lo que la duda de cuál es la condición ideal en la que el tratamiento pudiera resultarles de ayuda queda sin resolver (Matesanz-Perez et al., 2013). Tan solo dos estudios aclaraban la condición de los pacientes en relación al estado de fumadores o no fumadores (Machion et al., 2004; Machion et al., 2006), y por ello no resultaron suficientes como para hacer el un análisis aparte en relación a esta variable.

No queda bien establecido tampoco, después de llevar a cabo toda la investigación, cuál sería el momento ideal para evaluar los resultados del tratamiento. En nuestra revisión sistemática se llevó a cabo una distinción arbitraria acerca de los tiempos de evaluación en cada caso, pero debe ser aclarado que esta categorización se llevó a cabo de forma personal, y que no existe información relevante y concluyente que aclare este punto (Matesanz-Perez et al., 2013). Es posible que tiempos de espera más duraderos pudieran permitir resultados por encima del estándar, pero este hecho nunca ha sido evaluado específicamente.

Por todos estos motivos, es posible que las revisiones sistemáticas llevadas a cabo hasta la fecha (Hanes y Purvis, 2003; Bonito et al., 2005; Matesanz-Perez et al., 2013) puedan no ser una fuente concluyente de información, dado que ninguna de las revisiones publicadas aclara en qué circunstancias llevar a cabo esta opción de tratamiento.

CONCLUSIONES

1. Se ha observado un beneficio clínico derivado del uso de los antimicrobianos locales como coadyuvantes al tratamiento periodontal no quirúrgico. Los principales beneficios asociados a esta opción de tratamiento se asocian a las localizaciones con bolsas profundas o recidivantes.
2. Existen grandes discrepancias, en los datos publicados en la literatura, acerca de la magnitud de los resultados que pueden obtenerse con el empleo de los antimicrobianos locales y sistémicos, como coadyuvantes al tratamiento mecánico no quirúrgico. La heterogeneidad de los estudios llevados a cabo hasta la fecha impide establecer un protocolo para la selección del caso ideal, es decir, aquel que se beneficiaría en mayor medida del empleo de los antisépticos locales.
3. Los beneficios, en promedio, del uso de los antisépticos locales como coadyuvantes al raspado y alisado radicular son de 0.407 mm en reducción de profundidad de sondaje (intervalo de confianza 95%: -0.48;-0.33) y de 0.310 mm en ganancia de nivel de inserción (intervalo de confianza 95%: -0.4;-0.22). Sin embargo, dada la heterogeneidad en los datos, se deben analizar los resultados agente por agente.
4. Los mayores beneficios observados en la literatura se relacionan con las fibras de tetraciclina, que proporcionan reducciones adicionales de profundidad de sondaje de 0.73 mm (intervalo de confianza 95%: -0.759;-0.695). Por otro lado, los agentes que proporcionan menores beneficios son el chip de clorhexidina y el gel de metronidazol, con reducciones adicionales al raspado por debajo de 0.4 mm.
5. El gel de clorhexidina-xantano es uno de los últimos productos aparecidos en el mercado, y proporciona beneficios clínicos limitados respecto al raspado y alisado radicular (aumento del nivel de inserción adicional de 0.19 mm y reducción de la profundidad de sondaje de 0.14 mm). Los beneficios microbiológicos derivados del uso de este gel no son estadísticamente significativos.

REFERENCIAS

- AAP. (1996) Consensus report. Periodontal diseases: pathogenesis and microbial factors. *Annals of Periodontology* **1**:926-932.
- Adriaens, P.A. (1989) Bacterial invasion in periodontitis, is it important in periodontal treatment?. *Revisite Belge Medecine Dentaire* **44**, 9-30.
- Adriaens, P.A., De Boever, J.A., Loesche, W.J. (1988) Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria. *Journal of Periodontology* **59**, 222-230.
- Aimetti, M., Romano, F., Torta, I., Cirillo, D., Caposio, P., Romagnoli, R. (2004) Debridement and local application of tetracycline-loaded fibres in the management of persistent periodontitis: results after 12 months. *Journal of Clinical Periodontology* **31**, 166-172.
- Baca Garcia, P., Llodra Calvo, J.C., Gonzalez Jaranay, M., Carroquino Canas, R., Fernandez Ortega, C.M. (1989) Results of an oral hygiene education campaign in a group of soldiers in two Granada garrisons. *Revista Europea de Odontoestomatología* **1**, 321-326.
- Badersten, A., Nilveus, R., Egelberg, J. (1981) Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **8**, 57-72.
- Badersten, A., Nilveus, R., Egelberg, J. (1984a) Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **11**, 63-76.
- Badersten, A., Nilveus, R., Egelberg, J. (1984b) Effect of nonsurgical periodontal therapy. III. Single versus repeated instrumentation. *Journal of Clinical Periodontology* **11**, 114-124.
- Baelum, V., Fejerskov, O., Manji, F. (1988) Periodontal diseases in adult Kenyans. *Journal of Clinical Periodontology* **15**, 445-452.
- Bascones, A., Morante, S., Mateos, L., Mata, M., Poblet, J. (2005) Influence of additional active ingredients on the effectiveness of non-alcoholic chlorhexidine mouthwashes: a randomized controlled trial. *Journal of Periodontology* **76**, 1469-1475.
- Beck, J.D., Eke, P., Heiss, G., Madianos, P., Couper, D., Lin, D., Moss, K., Elter, J., Offenbacher, S. (2005) Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure. *Circulation* **112**, 19-24.
- Bogren, A., Teles, R.P., Torresyap, G., Haffajee, A.D., Socransky, S.S., Wennstrom, J.L. (2008) Locally delivered doxycycline during supportive periodontal therapy: a 3-year study. *Journal of Periodontology* **79**, 827-835.

- Bonito, A.J., Lux, L., Lohr, K.N. (2005) Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *Journal of Periodontology* **76**,1227-1236.
- Bravo Perez, M., Casals Peidro, E., Cortes Martincorena, F., Llodra Calvo, J. (2006) Encuesta de salud oral en España 2005. *Revista del Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España* **11**, 409-456.
- Cosyn, J., Sabzevar, M.M. (2005) A systematic review on the effects of subgingival chlorhexidine gel administration in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* **76**,1805-1813.
- Cosyn, J., Wyn, I. (2006) A systematic review on the effects of the chlorhexidine chip when used as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* **77**, 257-264.
- Cosyn, J., Wyn, I., De Rouck, T., Sabzevar, M.M. (2005) A chlorhexidine varnish implemented treatment strategy for chronic periodontitis: short-term clinical observations. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 750-756.
- De Lissoyoy, G., Rentz, A.M., Dukes, E.M., Eaton, C.A., Jeffcoat, M.K., Killoy, W.J., Finkelman, R.D. (1999) The cost-effectiveness of a new chlorhexidine delivery system in the treatment of adult periodontitis. *Journal of American Dental Association* **130**, 855-862.
- Deshpande, R.G., Khan, M.B. (1999) Purification and characterization of hemolysin from *Porphyromonas gingivalis* A7436. *FEMS Microbiology Letters* **176**, 387-394.
- Drisko, C.H.. (2001) Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontology 2000* **25**, 77-88.
- Drisko, C.L., Cobb, C.M., Killoy, W.J., Michalowicz, B.S., Pihlstrom, B.L., Lowenguth, R.A., Caton, J.G., Encarnacion, M., Knowles, M., Goodson, J.M. (1995) Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: clinical response. *Journal of Periodontology* **66**, 692-699.
- Eke, P.I., Dye, B.A., Wei, L., Thornton-Evans, G.O., Genco, R.J. (2012) Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *Journal of Dental Research* **91**, 914-920.
- Friesen, L.R., Williams, K.B., Krause, L.S., Killoy, W.J. (2002) Controlled local delivery of tetracycline with polymer strips in the treatment of periodontitis. *Journal of Periodontology* **73**, 13-19.
- Gopinath, V., Ramakrishnan, T., Emmadi, P., Ambalavanan, N., Mammen, B., Vijayalakshmi. (2009) Effect of a controlled release device containing minocycline microspheres on the treatment of chronic periodontitis: A comparative study. *Journal of Indian Society of Periodontology* **13**, 79-84.

- Graca, M.A., Watts, T.L., Wilson, R.F., Palmer, R.M. (1997) A randomized controlled trial of a 2% minocycline gel as an adjunct to non-surgical periodontal treatment, using a design with multiple matching criteria. *Journal of Clinical Periodontology* **24**, 249-253.
- Greenstein, G. (2000) Nonsurgical periodontal therapy in 2000: a literature review. *Journal of American Dental Association* **131**, 1580-1592.
- Grossi, S.G., Skrepcinski, F.B., DeCaro, T., Robertson, D.C., Ho, A.W., Dunford, R.G., Genco, R.J. (1997) Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *Journal of Periodontology* **68**, 713-719.
- Gupta, R., Pandit, N., Aggarwal, S., Verma, A. (2008) Comparative evaluation of subgingivally delivered 10% doxycycline hyclate and xanthan-based chlorhexidine gels in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Contemporary Dental Practice* **9**, 25-32.
- Haffajee, A.D., Cugini, M.A., Dibart, S., Smith, C., Kent, R.L., Socransky, S.S. (1997) The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **24**, 324-334.
- Hanes, P.J., Purvis, J.P. (2003) Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Annals of Periodontology* **8**, 79-98.
- Henderson, R.J., Boyens, J.V., Holborow, D.W., Pack, A.R. (2002) Scaling and root-planing treatment with adjunctive subgingival minocycline. A clinical pilot study over six months, of sites adjacent to and remote from the antibiotic application. *Journal of International Academy of Periodontology* **4**, 77-87.
- Herrera, D., Alonso, B., Leon, R., Roldan, S., Sanz, M. (2008) Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *Journal of Clinical Periodontology* **35**, 45-66.
- Herrera, D., Matesanz, P., Bascones-Martinez, A., Sanz, M. (2012) Local and systemic antimicrobial therapy in periodontics. *Journal of Evidence Based Dental Practice* **12**, 50-60.
- Herrera, D., Sanz, M., Jepsen, S., Needleman, I., Roldan, S. (2002) A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology* **29 (Suppl 3)**, 136-159; discussion 160-132.
- Hickman, M.A., Boggess, K.A., Moss, K.L., Beck, J.D., Offenbacher, S. (2011) Maternal periodontal disease is associated with oxidative stress during pregnancy. *American Journal of Perinatology* **28**, 247-252.
- Hill, G.B. (1998) Preterm birth: associations with genital and possibly oral microflora. *Annals of Periodontology* **3**, 222-232.

- Hung, H.C., Douglass, C.W. (2002) Meta-analysis of the effect of scaling and root planing, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. *Journal of Clinical Periodontology* **29**, 975-986.
- Jeffcoat, M.K., Bray, K.S., Ciancio, S.G., Dentino, A.R., Fine, D.H., Gordon, J.M., Gunsolley, J.C., Killooy, W.J., Lowenguth, R.A., Magnusson, N.I., Offenbacher, S., Palcanis, K.G., Proskin, H.M., Finkelman, R.D., Flashner, M. (1998) Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. *Journal of Periodontology* **69**, 989-997.
- Jones, A.A., Kornman, K.S., Newbold, D.A., Manwell, M.A. (1994) Clinical and microbiological effects of controlled-release locally delivered minocycline in periodontitis. *Journal of Periodontology* **65**, 1058-1066.
- Joshiyura, K.J., Rimm, E.B., Douglass, C.W., Trichopoulos, D., Ascherio, A., Willett, W.C. (1996) Poor oral health and coronary heart disease. *Journal of Dental Research* **75**, 1631-1636.
- Kaner, D., Bernimoulin, J.P., Hopfenmuller, W., Kleber, B.M., Friedmann, A. (2007) Controlled-delivery chlorhexidine chip versus amoxicillin/metronidazole as adjunctive antimicrobial therapy for generalized aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* **34**, 880-891.
- Kasaj, A., Chiriachide, A., Willershausen, B. (2007) The adjunctive use of a controlled-release chlorhexidine chip following treatment with a new ultrasonic device in supportive periodontal therapy: a prospective, controlled clinical study. *International Journal Dental Hygiene* **5**, 225-231.
- Kinane, D.F., Radvar, M.. (1999) A six-month comparison of three periodontal local antimicrobial therapies in persistent periodontal pockets. *Journal of Periodontology* **70**,1-7.
- Kodovazenitis, G., Pitsavos, C., Papadimitriou, L., Deliargyris, E.N., Vrotsos, I., Stefanadis, C., Madianos, PN. (2011) Periodontal disease is associated with higher levels of C-reactive protein in non-diabetic, non-smoking acute myocardial infarction patients. *Journal of Dentistry* **39**, 849-854.
- Konig, J., Holtfreter, B., Kocher, T. (2010) Periodontal health in Europe: future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services--position paper 1. *European Journal of Dental Education* **14 (Suppl 1)**, 4-24.
- Kornman, K.S., Page, R.C., Tonetti, M.S. (1997) The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000* **14**,33-53.
- Lie, T., Bruun, G., Boe, O.E. (1998) Effects of topical metronidazole and tetracycline in treatment of adult periodontitis. *Journal of Periodontology* **69**, 819-827.

- Llodra Calvo, J.C., Oliver, A., Ingles, M., Novell, M., Villa, A. (2012) Contributions and perspectives of the multiprofessional team to the health basket in primary care. SESPAS report 2012. *Gaceta Sanitaria* **26 (Suppl 1)**, 118-123.
- Loesche, W.J., Lopatin, D.E., Giordano, J., Alcoforado, G., Hujoel, P. (1992) Comparison of the benzoyl-DL-arginine-naphthylamide (BANA) test, DNA probes, and immunological reagents for ability to detect anaerobic periodontal infections due to *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Bacteroides forsythus*. *Journal of Clinical Microbiology* **30**, 427-433.
- Machion, L., Andia, D.C., Benatti, B.B., Carvalho, M.D., Nogueira-Filho, G.R., Casati, M.Z., Nociti, F.H., Sallum, E.A. (2004) Locally delivered doxycycline as an adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of smokers: a clinical study. *Journal of Periodontology* **75**, 464-469.
- Machion, L., Andia, D.C., Lecio, G., Nociti, F.H., Casati, M.Z., Sallum, A.W., Sallum, E.A. (2006) Locally delivered doxycycline as an adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of smokers: a 2-year follow-up. *Journal of Periodontology* **77**, 606-613.
- Matesanz, P., Figuero, E., Gimenez, M.J., Aguilar, L., Llor, C., Prieto, J., Bascones, A. (2005) From knowledge of bacterial etiology to the treatment and prevention of the most prevalent infections in the community: odontological infections. *Revista Española de Quimioterapia* **18**, 136-145.
- Matesanz, P., Herrera, D., Echeverria, A., O'Connor, A., Gonzalez, I., Sanz, M. (2013) A randomized clinical trial on the clinical and microbiological efficacy of a xanthan gel with chlorhexidine for subgingival use. *Clinical Oral Investigation* **17**, 55-66.
- Matesanz-Perez, P., Garcia-Gargallo, M., Figuero, E., Bascones-Martinez, A., Sanz, M., Herrera, D. (2013) A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **40**, 227-241.
- Nakagawa, T., Yamada, S., Oosuka, Y., Saito, A., Hosaka, Y., Ishikawa, T., Okuda, K. (1991) Clinical and microbiological study of local minocycline delivery (Perioclina) following scaling and root planing in recurrent periodontal pockets. *The Bulletin of Tokyo Dental College* **32**, 63-70.
- Needleman, I.G., Smales, F.C., Martin, G.P. (1997) An investigation of bioadhesion for periodontal and oral mucosal drug delivery. *Journal of Clinical Periodontology* **24**, 394-400.
- Offenbacher, S., Madianos, P.N., Champagne, C.M., Southerland, J.H., Paquette, D.W., Williams, R.C., Slade, G., Beck, J.D. (1999) Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *Journal of Periodontal Research* **34**, 346-352.

- Okuda, K., Wolff, L., Oliver, R., Osborn, J., Stoltenberg, J., Bereuter, J., Anderson, L., Foster, P., Hardie, N., Aeppli, D., et al. (1992) Minocycline slow-release formulation effect on subgingival bacteria. *Journal of Periodontology* **63**, 73-79.
- Oteo, A., Herrera, D., Figuero, E., O'Connor, A., Gonzalez, I., Sanz, M. (2010) Azithromycin as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of Porphyromonas gingivalis-associated periodontitis: a pilot study. *Journal of Clinical Periodontology* **37**, 1005-1015.
- Page, R.C. (1998) The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Annals of Periodontology* **3**, 108-120.
- Palmer, R.M., Matthews, J.P., Wilson, R.F. (1998) Adjunctive systemic and locally delivered metronidazole in the treatment of periodontitis: a controlled clinical study. *British Dental Journal* **184**, 548-552.
- Paolantonio, M., D'Angelo, M., Grassi, R.F., Perinetti, G., Piccolomini, R., Pizzo, G., Annunziata, M., D'Archivio, D., D'Ercole, S., Nardi, G., Guida, L. (2008) Clinical and microbiologic effects of subgingival controlled-release delivery of chlorhexidine chip in the treatment of periodontitis: a multicenter study. *Journal of Periodontology* **79**, 271-282.
- Paolantonio, M., D'Ercole, S., Pilloni, A., D'Archivio, D., Lisanti, L., Graziani, F., Femminella, B., Sammartino, G., Perillo, L., Tete, S., Perfetti, G., Spoto, G., Piccolomini, R., Perinetti, G. (2009) Clinical, microbiologic, and biochemical effects of subgingival administration of a Xanthan-based chlorhexidine gel in the treatment of periodontitis: a randomized multicenter trial. *Journal of Periodontology* **80**, 1479-1492.
- Quirynen, M., Avontroodt, P., Peeters, W., Pauwels, M., Coucke, W., van Steenberghe, D. (2001) Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation. *Journal of Clinical Periodontology* **28**, 1127-1136.
- Quirynen, M., Mongardini, C., de Soete, M., Pauwels, M., Coucke, W., van Eldere, J., van Steenberghe, D. (2000) The role of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long-term clinical and microbiological observations. *Journal of Clinical Periodontology* **27**, 578-589.
- Quirynen, M., Mongardini, C., Pauwels, M., Bollen, C.M., Van Eldere, J., van Steenberghe, D. (1999) One stage full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. II. Long-term impact on microbial load. *Journal of Periodontology* **70**, 646-656.
- Quirynen, M., Teughels, W., De Soete, M., van Steenberghe, D. (2002) Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. *Periodontology 2000* **28**, 72-90.

- Radvar, M., Pourtaghi, N., Kinane, D.F. (1996) Comparison of 3 periodontal local antibiotic therapies in persistent periodontal pockets. *Journal of Periodontology* **67**, 860-865.
- Sanz, I., Alonso, B., Carasol, M., Herrera, D., Sanz, M. (2012) Nonsurgical treatment of periodontitis. *Journal of Evidence Based Dental Practice* **12**, 76-86.
- Sanz, M., Teughels, W. (2008) Innovations in non-surgical periodontal therapy: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology* **35**, 3-7.
- Socransky, S.S., Haffajee, A.D. (1992) The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *Journal of Periodontology* **63**, 322-331.
- Socransky, S.S., Haffajee, A.D., Goodson, J.M., Lindhe, J. (1984) New concepts of destructive periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **11**, 21-32.
- Soskolne, W.A., Chajek, T., Flashner, M., Landau, I., Stabholtz, A., Kolatch, B., Lerner, E.I. (1998) An in vivo study of the chlorhexidine release profile of the PerioChip in the gingival crevicular fluid, plasma and urine. *Journal of Clinical Periodontology* **25**, 1017-1021.
- Southerland, J.H., Moss, K., Taylor, G.W., Beck, J.D., Pankow, J., Gangula, P.R., Offenbacher, S. (2012) Periodontitis and diabetes associations with measures of atherosclerosis and CHD. *Atherosclerosis* **222**, 196-201.
- Timmerman, M.F., van der Weijden, G.A., van Steenberghe, T.J., Mantel, M.S., de Graaff, J., van der Velden, U. (1996) Evaluation of the long-term efficacy and safety of locally-applied minocycline in adult periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology* **23**, 707-716.
- Tonetti, M.S. (1998) Local delivery of tetracycline: from concept to clinical application. *Journal of Clinical Periodontology* **25**, 969-977.
- Tonetti, M.S., Cortellini, P., Carnevale, G., Cattabriga, M., de Sanctis, M., Pini Prato, G.P. (1998) A controlled multicenter study of adjunctive use of tetracycline periodontal fibers in mandibular class II furcations with persistent bleeding. *Journal of Clinical Periodontology* **25**, 728-736.
- van Steenberghe, D., Avontroodt, P., Peeters, W., Pauwels, M., Coucke, W., Lijnen, A., Quirynen, M. (2001) Effect of different mouthrinses on morning breath. *Journal of Periodontology* **72**, 1183-1191.
- van Steenberghe, D., Bercy, P., Kohl, J., De Boever, J., Adriaens, P., Vanderfaeillie, A., Adriaenssen, C., Rompen, E., De Vree, H., McCarthy, E.F., et al. 1993. Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter study. *Journal of Periodontology* **64**, 637-644.

- Williams, R.C., Paquette, D.W., Offenbacher, S., Adams, D.F., Armitage, G.C., Bray, K., Caton, J., Cochran, D.L., Drisko, C.H., Fiorellini, J.P., Giannobile, W.V., Grossi, S., Guerrero, D.M., Johnson, G.K., Lamster, I.B., Magnusson, I., Oringer, R.J., Persson, G.R., Van Dyke, T.E., Wolff, L.F., Santucci, E.A., Rodda, B.E., Lessem, J. (2001) Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *Journal of Periodontology* **72**, 1535-1544.
- Wong, M.Y., Lu, C.L., Liu, C.M., Hou, L.T. (1999) Microbiological response of localized sites with recurrent periodontitis in maintenance patients treated with tetracycline fibers. *Journal of Periodontology* **70**, 861-868.
- Wong, M.Y., Lu, C.L., Liu, C.M., Hou, L.T., Chang, W.K. (1998) Clinical response of localized recurrent periodontitis treated with scaling, root planing, and tetracycline fiber. *Journal of the Formosan Medical Association* **97**, 490-497.
- Yamamoto, M., Fujihashi, K., Hiroi, T., McGhee, J.R., Van Dyke, T.E., Kiyono, H. (1997) Molecular and cellular mechanisms for periodontal diseases: role of Th1 and Th2 type cytokines in induction of mucosal inflammation. *Journal of Periodontal Research* **32**, 115-119.

Tabla 1. Principales hallazgos de las últimas tres revisiones sistemáticas sobre antimicrobianos locales.

Primer autor	Año	n (artículos incluidos)	Metaanálisis	Ganancia PS total	Ganancia NIC total	Agente con mayor aumento PS	Agente con mayor ganancia NIC
Hanes	2003	32	PS, NIC	0.338 mm (<i>p</i> =0.000)	0.058 mm (<i>p</i> =0.472)	MINO microesferas 0.538 mm (<i>p</i> =0.006)	CHX 0.269 mm (<i>p</i> =0.015)
Bonito	2005	50	PS, NIC	n.d	n.d	MINO 0.47 mm (<i>p</i> =0.0003)	MINO 0.46 mm (<i>p</i> <0.00001)
Matesanz	2012	52	PS, NIC, SS, IPI	0.407 mm (<i>p</i> =0.000)	0.310 mm (<i>p</i> =0.000)	TETRA fibras 0.727 (<i>p</i> =0.000)	Xan-CHX 0.891 mm (<i>p</i> =0.000)

PS, profundidad de sondaje; NIC, nivel de inserción clínico; SS, sangrado al sondaje; IPI, índice de placa; n.d., no definido.

MINO, minociclina; TETRA, tetraciclina; Xan-CHX, gel de clorhexidina-xantano; CHX, clorhexidina.

Tabla 2. Diferentes agentes comercializados en forma de agentes antimicrobianos de liberación sostenida subgingival.

Principio activo	Marca comercial	Laboratorio
Clorhexidina en chips	Periochip ®	Dexcel Pharma Technologies Ltd (EEUU)
Gel de clorhexidina-xantano	Chlosite ®	Ghimas (Italia)
Doxiciclina	Atridox ®	Atrix laboratorios GMBH (Alemania)
Minociclina en gel	Dentomycin ®	Lederle (Inglaterra)
Minociclina en microesferas	Arestin ®	OraPharma (EEUU)
Metronidazol	Elyzol ®	Dumex LTD (Dinamarca)
Tetraciclina en fibras	Actisite ®	Dentaid (España)
Tetraciclina en tiras	Periodontal Therapeutic System ®	Alza (EEUU)

Tabla 3. Resumen de los cambios observados en el NIC en la literatura en los estudios sobre el gel de clorhexidina-xantano.

	Gupta et al., 2008	Paolantonio et al., 2009	Matesanz et al., 2012
Diseño del estudio	Boca partida	Boca partida	Paralelo
Seguimiento	3 meses	6 meses	6 meses
Diagnóstico	Periodontitis crónica, moderada-severa	Periodontitis, moderada-severa	Periodontitis
Tratamientos previos	No tratados o recidivantes	No tratados o recidivantes	Tratados refractarios o recidivantes
Fumador	Fumadores/no fumadores	No fumadores	Fumadores/no fumadores
Diferencia del Cambio en NIC	1.03 mm	0.89 mm	0.19 mm

NIC, nivel de inserción clínico

Tabla 4. Principales efectos adversos descritos

AUTOR	EFFECTOS ADVERSOS
Minabe et al, 1991	nd
Nakagawa et al. 1991	nd
Van Steenberghe et al, 1993	Absceso gingival, diarrea, irritación local, ulceraciones orales y dolor
Newman et al, 1994	nd
Jeong et al, 1994	nd
Jones et al, 1994	No observados
Radvar et al, 1996	Enrojecimiento gingival, dolor, hormigueo, mal sabor
Timmerman et al, 1996	No observados
Drisko et al, 1995	nd
Jarrold et al, 1997	Abscesos periodontales, irritación local, molestias
Graça et al, 1997	Sensibilidad radicular
Noyan et al, 1997	nd
Soskolne et al, 1997	Tinción
Jeffcoat et al, 1998	Dolor dentario, dolor, discomfort, infección del tracto respiratorio, dolor de cabeza
Lie et al, 1998	nd
Palmer et al, 1998	nd
Tonetti et al, 1998	Absceso periodontal
Wong et al, 1998	nd
Kinane et al, 1999	nd
Palmer et al, 1999	nd
Riep et al, 1999	nd
Yalcin et al, 1999	nd
Stelzel et al, 2000	Sabor amargo tras la aplicación
Griffiths et al, 2000	nd
Jeffcoat et al, 2000	nd
Heasman et al, 2001	Sí (no definido)
Wennstrom et al, 2001	Irritación y sensibilidad térmica
Williams et al, 2001	Dolor de cabeza, infección dental, sensibilidad dental, caries, dolor dentario, gingivitis, estomatitis.
Meinberg et al, 2001	nd
Eikholz et al, 2002	Inflamación periapical, supuración

Azmak et al, 2002	nd
Daneshmand et al, 2002	Dolor
Friesen et al, 2002	Sabor amargo
Grisi et al, 2002	Dolor, discomfort, irritación local, edema gingival y abscesos gingivales
Henderson et al, 2002	nd
Van Dyke et al, 2002	Sí (no definido)
Akalin et al, 2004	nd
Machion et al, 2004	No observados
Rodrigues et al, 2004	nd
Aimetti et al, 2004	nd
Cosyn et al, 2005	nd
Agan et al, 2006	nd
Cosyn et al, 2006	Dolor, fiebre, herpes, alteración del gusto
Cosyn et al, 2006	Dolor, fiebre, herpes, alteración del gusto
Machion et al, 2006	No observados
Mizrak et al, 2006	nd
Carvalho et al, 2007	Desplazamiento del chip
Cosyn et al, 2007	nd
Goodson et al, 2007	nd
Bogren et al, 2008	nd
Gupta et al, 2008	nd
Paolantonio et al, 2008	nd
Pradeep et al, 2008	nd
Gopinath et al, 2009	nd
Paolantonio et al, 2009	nd
Bland et al, 2010	Dolor dentario
Sakellari et al, 2010	No observados

nd, no definidos en el artículo.

Figura 1a. Uso clínico de fibras de tetraciclina (Actisite®): selección de las localizaciones.



Figura 1b. Uso clínico de fibras de tetraciclina (Actisite®): raspado de la localización.



Figura 2a. Colocación de fibras de tetraciclina (Actisite®): zona distal.



Figura 2b. Colocación de fibras de tetraciclina (Actisite®): zona mesial.

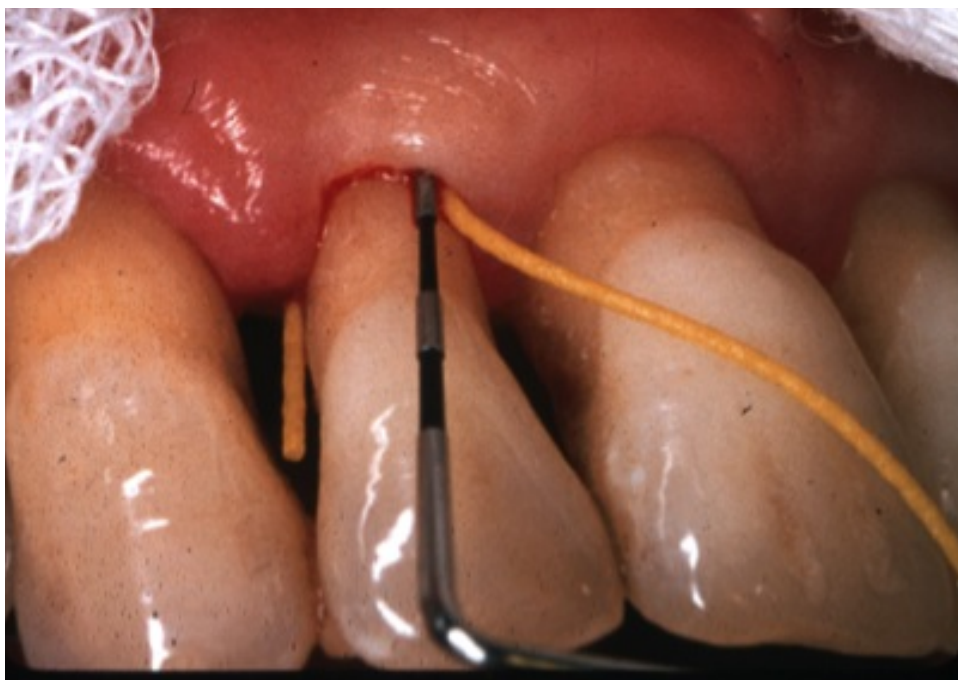


Figura 3. Gel de doxiciclina (Atridox®): presentación del producto.



Figura 4 . Selección de las bolsas residuales tras el raspado y alisado radicular .



Figura 5. Aplicación del gel de clorhexidina-xantano en las localizaciones seleccionadas.



Figura 6. Aplicación de cemento quirúrgico sobre la zona de colocación del gel de clorhexidina-xantano.



ANEXO: RESUMEN EN INGLÉS

ABSTRACT

INTRODUCTION

It is widely accepted that periodontal diseases are plaque-induced inflammatory conditions affecting the periodontum, and if left untreated, they may lead to destruction of the tooth-supporting apparatus and eventually, cause tooth loss. On the other hand, despite the extended knowledge that this disease is significantly associated with 10 to 15 bacterial species, the gold standard is mechanical debridement of the pockets by scaling and root planing, which remains highly unspecific taking into account the microbial specificity of its etiology.

In fact, although efficient, the mechanical approach is a demanding therapeutic procedure with numerous limitations and shortcomings, mainly related with the inability to access to deep pockets and inaccessible sites, leaving certain residual pathogens after the treatment.

Moreover, there are well-documented secondary effects, such as gingival recession, loss of tooth substance, dentin hypersensitivity, etc.

With the intention of overcoming these undesirable situations, different adjunctive therapies have been developed; mainly the use of systemic or local antimicrobial agents.

Although systemic antimicrobials have been widely evaluated, and it is known that they improve clinical outcomes, their use is not free of risks, and their use should be kept for particular circumstances. The use of local antimicrobials as an adjuvant to conventional non-surgical treatment of periodontitis arises from the attempt to minimize the limitations and shortcomings of this modality of treatment, but also to reduce the risks of systemic antibiotics, especially microbial resistances.

The main indication of the adjunctive use of local antimicrobials lies around situations in which the outcome of non-surgical treatment results in a limited number of residual deep periodontal pockets, or even in cases of localized relapse of the disease. In these cases, the possibility of combining local antimicrobials with scaling and root planing (SRP) as an alternative to surgical treatment emerges as a safer option than systemic antimicrobials.

MATERIAL, METHODS AND RESULTS

For the accomplishment of this thesis, three papers were written and published. The three of them followed a line of research in which we tried to go from the general information to the most precise data about some particular local antimicrobials.

The main structure of our work was settled around its main objectives:

The objectives of this work were to analyse and update the existing knowledge about systemic and local antimicrobials in the treatment of periodontitis (paper 1), and, more specifically, to dive into the existing data related to local antimicrobials as adjuvants to scaling and root planing (paper 2). Also, we wanted to test the clinical and microbial efficacy of a xanthan and chlorhexidine gel at 1.5% delivered together with SRP.

The first target was met by reviewing randomised clinical trials published up to 2012. This narrative review aimed to analyse the current concepts on the use of local and systemic antimicrobials in the treatment of periodontitis and to update the current knowledge with the most recent scientific evidence. The conclusion achieved was that differently to systemic antimicrobials, which are delivered according to an specific protocol and promote already known additional benefits to SRP, the situations in which local antimicrobials should be administered, and the way in which the administration should be done are not still clear. The evaluation of the results of this work revealed that the most recent systematic reviews highlighted the beneficial

effect of local antimicrobials when used as adjuncts to SRP. Moreover, the reviews have also distinguished the lack of significant adverse effects when antimicrobials are applied topically, since only minor gingival complications were reported. In recent years, few publications have been published on the topic, especially in the treatment of chronic periodontitis. Still, there is a constant debate on the cost-effectiveness evaluation and on the adequate indications, which highlight the need of further research.

As a limitation for this first study, we must say that the results from the recently published studies in which our review was based are rather heterogeneous, what highlighted the need for a deeper analysis of the literature and the information available in the scientific community.

With this intention, and with the aim of trying to figure out the real clinical efficacy of this modality of treatment, which was our second objective, a systematic review with meta-analysis was performed. In this review, information was extracted from all existing data published from 1990's to our days. 56 papers were selected, reporting data from 52 different investigations. All the studies reported changes in probing pocket depth (PPD) and clinical attachment level (CAL) and most in plaque index (PII) and/or bleeding on probing (BOP). Meta-analyses were performed with the data retrieved from the studies fulfilling the inclusion criteria.

In first place, all studies were analysed together subgrouping them by the antimicrobial utilized. In addition, each antimicrobial was assessed independently. The overall effect of the subgingival application of antimicrobials was statistically significant ($p=0.000$) for both changes in PPD and CAL with a weighted mean difference (WMD) of -0.407 mm and -0.310 mm, respectively. No significant differences occurred for changes in BOP and PII. Subgingival application of tetracycline fibres, sustained released doxycycline and minocycline demonstrated a significant benefit in PPD reduction (WMD between 0.5-0.7 mm). The rest of the tested outcomes demonstrated a high heterogeneity. The local application of chlorhexidine and metronidazole showed a minimal effect when compared with placebo (WMD between 0.1-0.4 mm).

Nevertheless, the high heterogeneity among the studies included in the meta-analysis highlighted the need for a subsequent analysis by subgroups. Therefore, data were also analysed grouping results in terms of clinical changes by tested product and, in some studies, by follow-up period and study design. Nevertheless, this subgrouping, however, did not vary the main trend of the results, demonstrating significant differences in most of the tested clinical variables favouring the test group.

This second paper allowed us to confirm that the occurrence of adverse effect/complications with the use of local antimicrobials is minimal, without reporting significant adverse effects. Only minor gingival complications were reported affecting both the control and the test groups.

Lastly, this work aimed to analyse the clinical and microbiological efficacy of a xanthan-chlorhexidine at 1.5% gel, which is available in the market, and about which, discrepant data have been published.

There is a broad range of available antimicrobial agents, and only a limited number has shown efficacy when applied locally in the treatment of periodontitis. They are mainly antibiotics, such as minocycline, doxycycline, metronidazole, and tetracycline, although the antiseptic agent chlorhexidine (CHX) has also demonstrated adjunctive clinical efficacy. However, using antiseptics instead of antibiotics has the clear advantage of reducing the chances of developing multi-bacterial resistances. Particularly, we performed our research with a xanthan and CHX gel (Chlosite®). This gel is a combination of two CHX formulations: 0.5% CHX digluconate and 1.0% CHX dihydrochloride. CHX digluconate is liberated in the first day and achieves a concentration >100 µg/ml, which is maintained for an average of 6-9 days. CHX dihydrochloride is released in the following days and maintains the bacteriostatic and bactericidal concentrations for at least 2 weeks (>0.10 µg/ml).

For our third objective, we performed a randomized, placebo-controlled, parallel-designed 6-month clinical trial, for which a sample of 24 subjects with refractory or recurrent periodontitis was taken. In all cases, whether the tested product or the

placebo was applied in the selected sites. Clinical outcome variables were recorded at baseline, 1, 3 and 6 months at the selected teeth, at six sites per tooth, by means of a computerized, electronic periodontal probe (Florida® probe, Florida Probe Corporation, Gainesville, FL, USA) by two calibrated examiners.

After six months, minor differences were found between groups in favour of the test (0.14 mm in PPD reductions and 0.19 mm in CAL gains). These results are below previous data achieved in other researches, and in respect to microbiological changes, no significant intergroup differences were found.

The distance between our results and others previously published can be justified in part by the selected sample. Our population had moderate periodontitis, and probably deeper pockets would have had a higher potential for improvement than shallower ones.

CONCLUSIONS

The conclusions of this work can be answered from our initial objectives:

In general, it can be concluded that, in view of these three papers, local antimicrobials, as adjuvants to scaling and root planing, significantly improve the clinical results of non-surgical mechanical treatment alone. Nevertheless, neither a particular product, nor a specific protocol of treatment can be recommended.

More specifically, our conclusions are that:

- Despite the clinical efficacy of the adjunctive use of local and systemic antimicrobials, demonstrated in RCT and in systematic reviews, there is a lack of evidence to support well-defined clinical protocols, including products and dosages.
- The scientific evidence supports the adjunctive use of local antimicrobials to debridement in deep or recurrent periodontal sites, mostly when using vehicles with proven sustained release of the antimicrobial.

- The adjunctive use of Xanthan-chlorhexidine gel promotes greater bleeding on probing reductions compared to mechanical treatment plus placebo gel, but with no significant differences detected between groups. No side effects, neither clinical nor microbiological, can be associated with the use of the tested product.